人類はエイズを克服できるか？

松下 修三

Key words HIV-1, AIDS, 抗ウイルス療法, 感染予防

はじめに

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) は、その死亡率の高さから現代の黒死病と恐れられた。1983年、原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス1型 (human immunodeficiency virus type 1 : HIV-1) が同定され、抗体検査が可能となった。HIVのライフサイクルの研究から、その増殖を抑制する抗ウイルス薬が開発された。我が国でも、1996年以降、抗ウイルス薬を組み合わせる多剤併用療法 (antiretroviral therapy : ART) が可能となり、HIV-1感染症の臨床は大きく改善した。我が国のAIDS対策として、全国にブロック拠点病院、各都道府県に中核拠点病院が整備され (<http://hiv-hospital.jp>)、地域のHIV診療の充実が図られた。また、診断のためのHIV抗体検査は、保健所を中心に無料匿名検査が提供された。しかしながら、これによる診断率は30～40%であり、多くの感染者・患者は、HIV

感染に気付かないまま、さまざまな症状で一般病院を受診している。特にAIDS例では、発症前に複数の医院や病院での診療を経てブロック拠点病院に紹介される例が多い。ARTが発達した現在、治療ガイドラインも早期治療開始を推奨するようになり、感染例の早期発見は、我々の日常診療に求められる重要な課題となった。

1. HIV感染症に対する治療 (ART) の進歩と課題

HIV感染症/AIDS感染症の治療の進歩について、[図1](#)に時系列で示した。1984年、満屋博士によって抗ウイルス薬の開発が開始され¹⁾、核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor : NRTI) が同定された。NRTIには、AIDS発症遅延効果が認められたが、副作用も多く、単剤での効果は限定的であった²⁾。1990年代に入って、プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor : PI) が開発され、NRTI

熊本大学エイズ学研究センター

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Invited Lecture : 1. Can we end the HIV pandemic?

Shuzo Matsushita : Center for AIDS Research, Kumamoto University, Japan.

本講演は、平成30年4月13日 (金) 京都市・京都市勤業館 (みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

図1 HIV感染症/AIDS感染症治療の進歩

1981年のAIDS症例の報告に引き続き、1983年に原因ウイルス（HIV-1）が分離され、抗ウイルス薬の開発が可能になった。1987年、AZT（アジドチミジン）の臨床的有効性が示されたが、効果は限定的であった。PIを含む3剤併用療法（ART）が導入され、著明な効果を示したが、薬剤耐性や長期毒性の問題で長期継続は困難であった。最近になって、1日1回服用で、副作用も少なく、耐性にもなりにくい、INSTIを含む新薬が開発され、HIV感染症/AIDSの治療は新しい時代に入った。

と併用する多剤併用療法（ART）を行うと、長期に亘り、有効な臨床効果を示すことが報告された。初期のARTは、多くの錠剤の内服が必要で、服薬も複雑であることが多く、指示どおりに服薬を続けられると免疫不全の進行は阻止されたものの、服薬継続に困難を伴うことが稀ではなかった。また、治療継続の過程で、薬剤耐性ウイルスが検出される症例やさまざまな副作用が出現する症例也多かった。これらには、NRTIによる神経障害や脂肪萎縮（リポアτροφイー）、PIによる高脂血症や腎結石、非核酸系逆転写酵素阻害薬（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NNRTI）による気分障害や肝機能障害等がある。これらから、当時の治療ガイドラインでは、あまり早期のART開始は患者が不利益を受けることになることとされ、さらに、CD4⁺T細胞数が200～350/μlからARTを開始しても発症は阻止可能というエビデンスが提出されたことから、当時の治療ガイドラインでは、CD4⁺T細胞数が350/μl以下になってからの治療開始が推奨されていた。

このような状況のなか、新しい標的に対する薬剤が開発された。1つは侵入阻害薬（CCR5 inhibitor）で、もう1つはインテグラーゼ阻害薬（integrase strand transfer inhibitor：INSTI）である。これらの新薬の導入によって、HIV-1感染後、早期に治療を開始できれば、免疫不全に陥ることはなく、非感染者と同等の生命予後が得られると報告された³⁾。HIVのライフサイクルと抗ウイルス薬の作用点を図2にまとめた。理論的には、ウイルスの増殖サイクルの異なるポイントに作用する（クラスの異なる）抗ウイルス薬を組み合わせることで治療効果を得る。最近のガイドラインでは、INSTIをKey Drugとして用い、2種類のNRTIを合わせて用いる組み合わせが多く用いられている。これらのなかには、3種類の薬剤を1つにした1日1回1錠の薬剤（single-tablet regimen：STR）や、2種類の薬剤を合剤とした1日1回2個服用の組み合わせ等、服薬の簡便化が図られた。

このような抗ウイルス薬の進歩により、我々の日常診療では、ウイルスの抑制やCD4⁺T細胞

図2 HIVのライフサイクルと抗ウイルス薬の作用点

HIVは、標的であるCD4⁺細胞に、レセプターであるCD4分子とコレセプターといわれるCCR5またはCXCR4を介して侵入し、感染する。その後、ウイルスRNAは、逆転写酵素によってDNA (deoxyribonucleic acid) に変換され、インテグラーゼによって、宿主の染色体に組み込まれる。組み込まれたウイルスは、次々と子孫ウイルスを産生するが、ウイルスの構造蛋白はプロテアーゼによって適切に加工される必要がある。これらのウイルス増殖の各ステップを抑制する抗ウイルス薬が開発されている。

数の増加は言うまでもなく、服薬アドヒアランスの問題もほぼ解決した。しかし、ここ数年、診療にかかる時間が長くなった。症例の高齢化、さらに治療の長期化に伴い、「慢性合併症」を複数抱える症例が増えてきたためである。すなわち、長期治療の過程で、これまでHIV感染症/AIDSと直接関係しないと思われた癌や心臓血管病、さらには、慢性腎臓病、肝臓病等の増加がみられている。これらの合併症は、HIV-1に感染していない人でも、高齢になると認められるが、HIV-1感染例では、一般より若年でみられることが問題である⁴⁾。その病態として、ART下における残存ウイルスやウイルス蛋白に対する免疫応答、感染早期に起こる免疫制御細胞の異常、さらにCMV (cytomegalovirus) やHCV (hepatitis C virus) の共感染、腸内細菌叢の血管内転移 (translocation) 等の関与が考えられて

いる。これらは結果的に、単球の活性化、過凝固状態、糖代謝異常や脂質異常症、血管内皮細胞に異常を惹起し、血栓症等の諸症状が引き起こされる。

2. 治療に向けた治療法の開発

強力なART治療を長期間継続しても、HIV-1感染症は治癒しない。これは、ART下でも、HIV感染細胞が長期に亘り、主にリンパ組織に残存するからである。ARTは、治療として成熟したとはいえ、一生続けなくてはならない治療であり、コストや長期毒性、長期アドヒアランスの問題は、今なお、大きな課題である。また、治療の長期継続が「慢性合併症」の原因となっているという意見もある。これらから、ARTを中断してもHIV-1の増殖が抑制された状態をもた

らす「治療に向けた治療」の研究が注目されている。

2009年、「HIV感染症の治療」という驚くべき報告があった⁵⁾。“Berlin patient”として一躍時の人となった本症例は、HIV感染症の経過中に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）を合併した症例である。AMLの治療の過程で、CCR5に先天的欠損があり、HIV-1が増殖できない「CCR5Δ32」の遺伝的背景を持つドナーからの骨髄移植が選択され、治療が得られたと報告された。本例にならい、残存ウイルスを排除する治療研究や、HIVの標的細胞を感染抵抗性にする遺伝子治療研究等が行われている。部分的な成果は得られているもの、ウイルスを排除するのは困難と考えられるようになり、長期寛解状態を得る方法が模索されている。

我々は、HIV-1を中和するヒト型単クローン抗体KD-247の臨床試験を行い、ヒトにおける安全性及び有効性を確認した。注目すべきは、KD-247の投与が終了し、血中濃度低下後もHIV-RNA（ribonucleic acid）のリバウンドがみられない症例が観察された点で、KD-247の投与により慢性感染細胞が排除され、セットポイントを下げた可能性が示唆された⁶⁾。中和抗体は、ウイルスの中和ばかりでなく、ADCC（antibody-dependent cellular cytotoxicity）等の機序により、HIV-1感染細胞を排除する効果を期待できる。中和抗体を用いた治療は、さまざまな前臨床研究が行われており、昨年、霊長類モデルで、治療中断後も、約半数でウイルスの増殖が抑えられたとする報告があった。実際、HIVに感染しても、ウイルスの増殖がほとんど検出されないエリートコントローラーと呼ばれる症例があり、未だ不明の宿主因子の関与が考えられている。これらの研究の進展により、ARTを中断しても、HIVがリバウンドせず、免疫不全の進行がなく、パートナーにも感染を起こさない状況をつくれることが目標である。

3. 早期診断・早期治療開始の意義 (治療目標の変遷)

初期のARTの目標は、発症阻止であった。確かに、1日に総数20個以上の抗ウイルス薬を服用するという治療によってAIDS発症は阻止され、免疫機能も安定した状況になった。しかしながら、初期の抗ウイルス薬は、服薬が複雑なばかりでなく、さまざまな副作用を伴うものであった。また、治療中断・再開を繰り返すと容易に薬剤耐性となり、ARTを年余に亘り継続するのは多くの困難が伴った。これらから、ARTの開始時期は、免疫不全の症状が出現する前とされていた。その後、抗ウイルス薬の進歩に伴い、薬剤耐性になりにくく、さらに副作用の少ない新規抗ウイルス薬が開発された。これらの抗ウイルス薬の進歩に並行し、ART開始時期に関する研究が相次いで行われた。その結果、ARTを早く開始すればするほど、重症の合併症や死亡のリスクが減ることが明らかになった。

また、2011年に発表されたHPTN 052試験の結果は、大きなインパクトをもって受け入れられた⁷⁾。HPTN052試験では、感染者と非感染者のカップルを集め、感染予防の教育後にすぐに治療を開始する群とCD4<250まで治療開始を延期する群の間でのパートナーへの感染頻度を比較した。その結果、ARTの早期開始によって、パートナーへの感染も予防できることが証明された。この成果は、「治療が予防になる（treatment as prevention：TasP）」というスローガンを生み、国連合同エイズ計画（The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS：UNAIDS）が、2014年に“90-90-90 by 2020”の目標を立てるきっかけとなった。“90-90-90 by 2020”とは、2020年までに世界のHIV感染例の90%が検査を受け、そのうち90%がARTを受け、90%で治療が成功することによって、2030年には「HIV感染症は人類の脅威ではなくなる」という目標である⁸⁾。近年行われた、コンドームを使

わないと報告した感染者と非感染者のカップルに関する調査研究でも、ARTによってウイルスが200 copies/ml以下に抑えられている症例からのパートナーへの感染は全く検出されなかった(PARTNER study)。これらを受けて、世界中の感染者にARTを供給しようとする運動が、WHO (World Health Organization) を中心になされた(“Towards Universal Access”)。しかしながら、現実はその簡単ではない、UNAIDSの2017年7月の報告では、世界のHIV感染例の総数は3,670万人に上り、その70%が検査を受け、全体の53%がARTを受け、治療でウイルスが抑制されているのは44%という現状である。一方、UNAIDSの目標は、2020年にARTのアクセス率が81%に到達することである。アクセス率の改善が予想ほどでない理由として、ARTの普及によりエイズによる死亡数が減少したが、新規感染が減少しなかったため、感染者総数が増えたことが考えられる。また、現在治療中の1,950万人の治療を継続し、未治療の1,720万人にARTを供給し、さらに、毎年増加する180万人の新規感染者を治療していくことが財政的に可能かどうかという点も問われている。

これらの状況から、新規感染数を減らすこと、すなわち、「感染予防」が重要課題であることが再認識されている。有効なワクチンの開発が困難ななか、さまざまな予防方法を組み合わせて最大の効果を得ることが提唱されている。その1つとして、抗ウイルス薬による曝露前感染予防(Pre-exposure prophylaxis: PrEP)の臨床試験が行われ、80~90%の感染抑制効果が得られると報告された。PrEPとは、「HIV未感染のハイリスク者が、感染リスクを軽減のために抗HIV薬を予防的に内服すること」である。臨床試験では、ARTに用いられている合剤の1つであるテノホビル/エムトリシタビン(tenofovir/emtricitabine: TDF/FTC)を1日1回1錠服用する方法が一般的であるが、アドヒアランスが予防効果に比例することから、感染機会の前に予

め2錠服用し、その後、2日に亘って一錠ずつ服用する方法(必要時服用)の有効性も証明されている。PrEPをどのように導入するかについては、各国の状況によるところが大きいと考えられる。男性間性交渉者(men who have sex with men: MSM)が主なリスクグループであり、しっかりとしたゲイコミュニティが確立され、ハイリスク行動等の知識や感染予防教育ができており、さらに、性感染症クリニックのネットワークを持つロンドン等では、新規感染の減少が報告されている。TasPとPrEPの成果から、2015年には、WHOのガイドラインにおいても、全感染例に対する早期治療開始(全員治療)及びHIV感染ハイリスク者へのPrEPが推奨された。

4. 我が国の課題： HIV感染例の早期発見・早期治療開始

さて、我が国におけるHIV感染動向はどうだろうか。平成30年3月に出された速報値によると、平成29年度に報告された、HIV感染者及びAIDS患者を合わせた新規感染者総数は1,407件で、そのうち、AIDS発症例は415件、HIV感染で見つかった例が992件であり、発症して見つかる割合は約30%と報告された。我が国におけるHIV感染者・AIDS発症者数は、2008年頃より、HIV感染例が約1,000例、AIDS発症例が400~500例で、共に減少傾向はみられていない(図3)⁹⁾。逆に、それまで増加していた感染例数が2009年頃から横ばいになったともいえる。その要因として、新規感染例の70~80%を占める男性間性交渉者(MSM)を対象としたHIV抗体検査の普及強化プログラムが2006年から開始されたこと、2008年夏頃から、INSTIが使用可能になる等のARTの進歩がみられたこと、さらに、これによって、治療の時期が早まったこと等が考えられる。2012年にHIV感染のハイリスクな個別施策層(MSM)に向けた取り組みの強化を盛り込んだエイズ予防指針の改訂が行われた

図3 AIDS患者・HIV感染者年次報告数（平成29年）（文献9より引用）

エイズ動向委員会によると、平成29年の新規報告件数は1,407件で、AIDS患者報告数は415件である。2008年より、最近の10年間に亘り、毎年ほぼ同数の新規HIV感染者及びAIDS患者が報告されており、減少傾向は見られない。

表 HIV感染症早期発見のポイント

・性感染症（STI）の現病及び既往歴： 梅毒、淋菌、クラミジア、性器ヘルペス、 尖圭コンジローマ等
・ウイルス性肝炎：A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎
・大腸・肛門病変：赤痢アメーバ症等
・皮膚病変： 脂漏性皮膚炎、乾癬、掻痒性丘疹、反復性帯状疱疹
・口腔病変：口腔内カンジダ症
・その他：不明熱、下痢・体重減少
・急性HIV感染症の症状（インフルエンザ様症状）
・AIDS指標疾患

が、その効果はほとんどみられなかった。また、最もHIV感染リスクの高い若年層の検査普及は不十分と考えられ、HIV検査の選択肢が米国に比べて少ないという問題も明らかとなった。

我が国における、未検査感染例の数は、岩本らによって3,830例と予測されたが、献血者における陽性例からの予測値であり、実際の感染

者の総数は不明である¹⁰⁾。ここ10年くらいに亘り、毎年1,500名の新規感染例が報告されていることから、毎年少なくとも1,500名の新規感染が起こっていると推察される。ARTにより良好にコントロールされた感染者から未感染者への新規感染がほとんど起こらないことから、未検査感染例の早期発見は、保健所での検査ばかりでなく、我々の日常診療に求められる大きな課題となった。すなわち、多くのAIDS発症例では、発症前に、軽度の免疫不全による諸症状のために医療機関を訪れている。この時点で診断できれば、重篤な合併症が起きる前に対応可能な症例が多いと推測されてきた。2012年の診療報酬改定では、HIV感染症の検査について「HIV感染に関連しやすい性感染症が認められる場合、既往がある場合又は疑われる場合でHIV感染症を疑う場合は、本検査を算定できる」ことになった。表に示すような性感染症、肝炎、アメーバ赤痢を含む大腸・肛門病変等があれば、

既往も含んでHIV感染の可能性を考慮すべきである。また、原因不明の皮疹、リンパ節腫脹、微熱や下痢、空咳等、AIDS発症に至る前の軽症の免疫不全症状を見逃さず、HIV検査を勧める。多忙な日常診療のなかで、特にプライバシーに配慮しながら検査を勧めることは容易でないかもしれないが、治療薬の著しい進歩がみられた今日、早期検査及び早期治療開始は、感染者本人とそのパートナーのみならず、社会全体の利益になると考えていただきたい。

5. 人類はエイズを克服できるか？

2018年3月にボストンで開催されたレトロウイルスと日和見感染症に関する会議（CROI 2018）では、早期診断・早期治療の推進とPrEPの導入を含む現状の対策で、新規感染例を半分にできた地域が報告された。このように、世界では、対策の進歩した地域における新規感染の抑制が得られると考えられる。しかしながら、長期に亘るARTやPrEPの継続が必須であることから、薬剤耐性の蓄積や経済的な問題等、抗ウイルス薬に関連したさまざまな難問に直面すると思われる。これらを乗り越え、「エイズの克服」を実現できるのは、治癒（長期寛解）をもたらす新規治療法やワクチン開発を含む新たな予防戦略の開発である。その実現に向けた研究の継続が必須であると考えられる。

おわりに

1977年頃、熊本大学微生物学教授であった日

沼頼夫先生から「21世紀はウイルス病の世紀だ。君たちは多くのウイルス病と闘うことになるだろう」と言われたのを思い出す。その後、日沼先生は京都大学に移られ、HTLV-1（human T-cell leukemia virus type 1）を発見された。その成果があつて、HIV-1の分離培養が可能となった。HCV、エボラウイルス、重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome：SARS）、コロナウイルス等、次々とウイルス感染症が発見され、多くの尊い命も奪われた。しかし、人類は科学の力で抗ウイルス薬を開発し、ウイルス病克服の努力をしてきた。21世紀は、「抗ウイルス薬の世紀」となったのである。C型肝炎には、治癒がもたらされた。B型肝炎もワクチンと抗ウイルス薬で、新規感染の制御が可能となった。それでは、HIV感染症はどうであろうか。確かに生命予後は著しく改善されたが、ウイルスの排除は困難であるため、ARTは高いアドヒアランスを保ちながら、一生継続しなくてはならない治療法のままである。我が国のHIV感染者及びAIDS患者を合わせた新規感染者総数は、毎年1,500名というレベルで推移している。1年間で1症例にかかる医療費は250万円と推測され、仮に40年間生存するとしたら、毎年1,500億円の医療費負担を積み重ねてことになる。「治療が予防になる」ことが明らかとなった今日、どのようにHIV陽性の未検査例にアプローチし、検査・治療へ導くかということは、取り組むべき喫緊の課題である。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Mitsuya H, et al : Suramin Protection of T cells in vitro against infectivity and cytopathic effect of HTLV-III. *Science* 226 : 172-174, 1984.
- 2) Matsushita S : Current status and future issues in the treatment of HIV-1 infection. *Int J Hematol* 72 : 20-27, 2000
- 3) van Sighem AI, et al : Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 24 : 1527-1535, 2010.
- 4) Schouten J, et al : Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals : the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* 59 : 1787-1797, 2014.
- 5) Hutter G, et al : Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360 : 692-698, 2009.
- 6) Matsushita S, et al : Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. *AIDS* 29 : 453-462, 2015.
- 7) Cohen MS, et al : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365 : 493-505, 2011.
- 8) UNAIDS : FAST-TRACK cities : Ending the AIDS epidemic by 2030. 2014. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014repor
- 9) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 平成30年3月16日, 平成29年 年間報告 (速報値). <http://api-net.jfap.or.jp/status/index.html>
- 10) Iwamoto A, et al : The HIV care cascade : Japanese perspectives. *PLoS One* 12 : e0174360, 2017.